Lane Medical Library
1932

Ueber die Durchbrechung der Avertinnarkose durch Cardiazol und Coramin

◆

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinär-medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

Karl Jäger,

Tierarzt aus Grävenwiesbach i. T.

Giessen 1932

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA40154005_0082

Ueber die Durchbrechung der Avertinnarkose durch Cardiazol und Coramin

◆

Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

veterinär-medizinischen Fakultät

der

Hessischen Ludwigs-Universität zu Giessen

vorgelegt von

Karl Jäger,

Tierarzt aus Grävenwiesbach i. T.

Giessen 1932

Gedruckt mit Genehmigung
der veterinär-medizinischen Fakultät zu Giessen

Referent: Prof. Dr. Hildebrandt

[1]) Die Einführung der Avertinnarkose brachte ein Verlassen des Prinzips der Steuerbarkeit der Narkose mit sich. Man sah sich daher gezwungen, nach anderen Möglichkeiten zu suchen, eine Unterbrechung und Verkürzung der Avertinnarkose herbeizuführen. Die Entdeckung, daß das Avertin im Körper und zwar in der Leber, durch Paarung an Glykuronsäure entgiftet wird, brachte einige Autoren auf den Gedanken, durch künstliche Zufuhr von Glykuronsäure und anderen zuckerartigen Körpern die Avertinentgiftung zu beschleunigen. Die Versuche waren ergebnislos.

Es stellte sich dabei heraus, daß die Entgiftung davon abhängt, daß der Leber Glykuronsäure zur Entgiftung des Avertins in ausreichender Menge zur Verfügung steht, eine künstliche Zufuhr von Glykuronsäure aber darauf überhaupt keinen Einfluß hat.

Die zweite Möglichkeit, die Avertinentgiftung zu beschleunigen, ergab sich aus der Feststellung, daß der Leberfunktion bei dem Entgiftungsprozeß die Hauptwirkung beizumessen ist. Man versuchte daher, auf hormonalem Wege die Funktion der Leber zu steigern. Durch tagelange Thyroxingaben vor der Avertinnarkose wollen einige Autoren eine Verkürzung des Nachschlafs um 10—20 % bemerkt haben. Diese Beobachtung ist an sich ziemlich bedeutungslos, da die sehr variierende Schlafdauer bei den einzelnen Individuen eine richtige Beurteilung des Ergebnisses bei dieser geringen Verkürzung nicht zuläßt. Auch praktisch hat dieses Ergebnis keinen großen Wert. Neuerdings kam man dann auf den Gedanken, die in der Pharmakologie bekannte aufweckende Wirkung der Analeptica auf Schlafmittel auszunutzen. Die Anwendung dieser Analeptica bedeutet natürlich keine Entgiftung, sondern nur eine antagonistische Beeinflussung der Avertinwirkung. Diese erweckende Wirkung gegenüber der Narkose ist für eine Reihe erregender Substanzen bei verschiedenen Schlaf- und Narkosemitteln beschrieben worden. Besonders bei der Avertinnarkose hat Killian [1]) die Wirkung des Coramins, intravenös gegeben, am Kaninchen und Menschen untersucht und eine günstige Wirkung berichten können.

In vorliegender Arbeit soll nun die Wirkung des Cardiazols und Coramins subkutan bei der Avertinnarkose untersucht werden.

1) Zit. nach Killian.

Methodik

Wir führten unsere Versuche an weissen Ratten aus, da diese uns in größerem Maße zur Verfügung standen und uns für Reihenversuche am geeignetsten schienen. Die benutzte Avertinlösung wurde täglich nach Vorschrift frisch hergestellt und zwar eine 3 %ige Lösung mit Aqua destillata. Die Lösung wurde subkutan injiziert. Als Analeptica wurden Cardiazol in ein und 5 %iger und Coramin in 5 % wässeriger Lösung auch subkutan und ortsgetrennt von Avertin verabreicht. Die Cardiazollösung wurde aus der Substanz selbst hergestellt, Ausgangspunkt für die Coraminlösung war die käufliche 25 %ige Coraminlösung. Die verwendeten Dosen sind alle in mg/100 gr Ratte angegeben.

Als wichtigste vermeidbare Fehlerquellen kamen bei unseren Versuchen hauptsächlich zwei in Betracht, die Schwankung des Körpergewichts je nach Menge der zuvor eingenommenen Nahrung und damit Unsicherheit der Dosierung bei ihrer Berechnung auf 100 gr Gewicht und die Abkühlung. Den letzten Fehler versuchten wir dadurch zu vermeiden oder wenigstens so viel wie möglich zu rerringern, daß wir nur Tiere benutzten, die Abends vorher das letzte Futter erhalten hatten. Eine vermehrte Dosierung des Avertins sowie der Analeptika war dadurch ausgeschlossen.

Die zweite Fehlerquelle, die Abkühlung, die durch die Bewegungslosigkeit und annormale Haltung der Tiere bedingt war, konnte durch Temparaturerniedrigung die Widerstandskraft selbst und die Entgiftung des Avertins im Organismus herabsetzen. Durch Bedecken der Tiere mit Zellstoff, Heranbringen in die Nähe der Heizung und Bestrahlung mit der elektrischen Lampe suchten wir eine stärkere Abkühlung der Versuchstiere zu vermeiden.

Ergebnisse

A. Wirkung von Avertin allein.

Es wurde zunächst eine Reihe von Tieren mit Avertin allein behandelt, um die für unsere Zwecke geeignetste Menge festzustellen. Nach einigen Vorversuchen entschieden wir uns für eine Dosis von 36 mg und für eine von 30 mg. Die Dosis von 36 mg führt schon bei fast allen Tieren eine volle Narkose, also völlige Reflexlosigkeit, herbei (von 104 Tieren waren 92 = 88,5 % reflexlos). Wir wählten trotzdem diese Dosis, da Todesfälle ganz selten waren, während diese bei einer höheren Dosis schon häufiger auftraten. Lendle und Thunger [3]) geben als vollnarkotische Dosis d. h. die Dosis, die bei mindestens $^2/_3$ aller Tiere völlige Reflexlosigkeit auf starkes Kneifen der Pfoten hervorruft, 40 mg an. Unsere Zahl dürfte wegen der größeren Zahl von Versuchstieren richtiger sein. Die

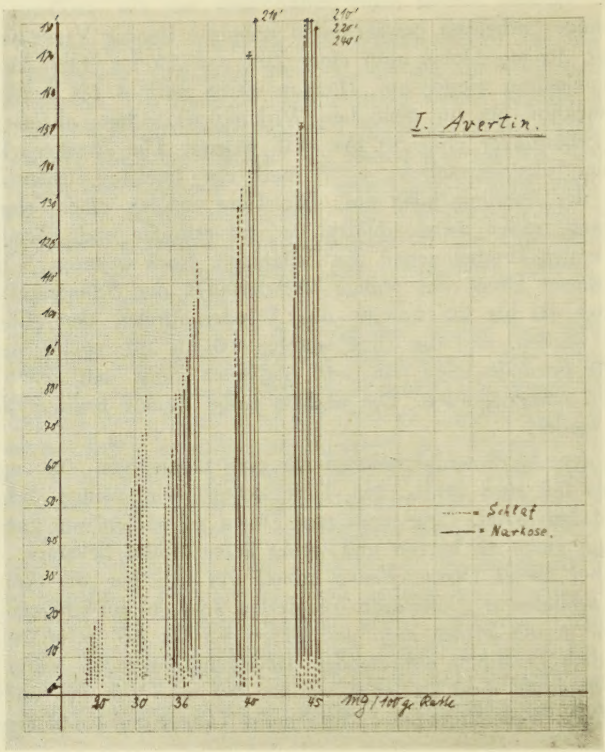
Dauer der Narkose streute sehr, sodaß also nur ein größeres Versuchsmaterial einige Sicherheit gewährleisten konnte. Unsere Versuchstiere wachten bei der 36 mg Dosis nach einer Zeit von 55 bis 115 Minuten nach der Avertininjektion wieder auf. Hiervon wären noch 4 bis 8 Minuten, die von der Injektion bis zur deutlichen Wirkung verstrichen, abzuziehen, sodaß die reine Schlafdauer etwa 50 bis 110' betrug. Die Avertinnarkose verlief im einzelnen folgendermaßen: 4—8' nach der Injektion traten die ersten Symptome der Avertinwirkung auf. Die Tiere zeigten einen stark schwankenden Gang, saßen meist schläfrig da und ertrugen auch ziemlich schnell nach den ersten Erscheinungen die Seitenlage. Nach weiteren 5 bis 10' war dann bei dieser Dosis das völlige Verschwinden der Schmerzreflexe festzustellen. Nach 40 bis 90' konnte das Wiederauftreten der Schmerzreflexe beobachtet werden, und die Tiere wachten 10 bis 20' später auf, nahmen spontan die normale Lage ein und begannen dann mit sehr ataktischen Bewegungen umherzulaufen. Die nächste halbe Stunde brachte das normale Verhalten wieder.

Für den Avertinschlaf nahmen wir eine Dosis von 30 mg, obwohl diese Dosis bei etwa 20% der Tiere schon eine völlige Schmerzunempfindlichkeit hervorrief. Eine niedrigere Dosis zu wählen, war unzweckmäßig, da wir dann einen zu kurzen und wenig tiefen Schlaf bekamen. Die Wirkung trat bei dieser Dosis ebenso schnell ein wie bei der von 36 mg. Die Tiere schliefen in Seitenlage, reagierten sehr gut auf schmerzhafte Reize, wie Kneifen in die Pfoten usw. und waren 45 bis 80' p. inj. wieder wach. Die nach dem Erwachen auftretenden Bewegungsstörungen waren nicht so stark und dauerten nicht so lange wie bei 36 mg. Von den anderen Avertindosen ist das Wesentliche aus nachstehender Tabelle und Kurve ersichtlich (I).

I.

Avertin allein.

Dosis in mg 100 gr R.	Zahl der Tiere	Schlaf	Narkose	Dauer in Minuten Grenzwerte	Mittelw.	Bem.
20	5	5 von 5	—	12—23'	17'	
30	6	5 „ 6	1 von 6	45—80	62	
36	10	1 „ 10	9 „ 10	55—115	84	
40	6	—	6 „ 6	95—210	142	1 Exitus
45	7	—	7 „ 7	120—240	186	1 „



Auf unserer Abbildung gibt die Ordinate die Zeit an, während wir auf der Abszisse die verwendeten Avertindosierungen in mg finden. Als Nullpunkt der Zeit ist hier der Zeitpunkt der Avertininjektion angegeben. Die Zeit von der Injektion bis zum Beginn des Schlafes ist nicht gekennzeichnet, der Schlaf ist durch die punktierte Linie, die Narkose durch die durchgezogene Linie dargestellt. † bedeutet Exitus.

B. Avertin 36 mg. Cardiazol.

1. Gegeben im Anfang der Narkose.

Wir nahmen in dieser Versuchsreihe die konstante Avertinmenge von 36 mg und eine ganze Skala von Cardiazoldosen. Für jede Gruppe wurden fünf Versuchstiere benutzt. Die Resultate geben wir zahlenmäßig in der Tabelle und anschaulich in der Kurve II wieder. In diesem Diagramm finden

wir auf der Abszisse die Cardiazoldosen in mg/100 gr Ratte und auf der Ordinate die Zeit angegeben. Gleichzeitig stellt auch die Abszisse den Nullpunkt der Zeit dar, an dem das Avertin den Tieren verabreicht wurde.

Mit der punktierten Linie haben wir den Schlaf, mit einer durchgezogenen das völlige Verschwinden der Schmerzreflexe, also die Narkose, bezeichnet wie in Kurve I. Die später nach dem Erwachen auftretenden Zukkungen sind durch eine durchbrochene, die Krämpfe durch eine gezackte Linie dargestellt. Ein Kreuz bedeutet Exitus. Die wagrechte Linie bei 15' gibt den Zeitpunkt der Cardiazolinjektion an.

Wie uns das Diagramm zeigt, beginnt die Schlafwirkung des Avertins nach etwa 3 bis 5'. Nach einigen weiteren Minuten war dann das Verschwinden der Schmerzreflexe zu beobachten. Das Cardiazol wurde einige Minuten nach Eintritt der Narkose, also 15' nach der Avertininjektion verabreicht. Bei den Dosen von 2, 3 und 4 mg war eine Wirkung überhaupt nicht festzustellen, außer daß die Tiere nach dem Erwachen vielleicht etwas lebhafter waren. Bei 5 mg war schon eine deutliche Verkürzung der Schlafdauer, die wir nach den Normalversuchen erwarten konnten, von durchschnittlich 68' und 54', also um etwa 20 % zu beobachten. Die Tiere waren nach dem Erwachen stärker aufgeregt und zeigten vereinzelte Zukkungen. Bei 10 mg war die Reduzierung des Schlafes sehr erheblich, von 68' auf 28', also um etwa 59 %. Von den 5 Tieren dieser Gruppe bekamen 3 etwa eine halbe bis eine Stunde nach dem Erwachen d. h. nach dem Abklingen der Avertinwirkung, ziemlich heftige Krämpfe, während bei den 2 anderen nur Zuckungen und starkes Aufgeregtsein zu beobachten war. Ein Exitus kam nicht vor.

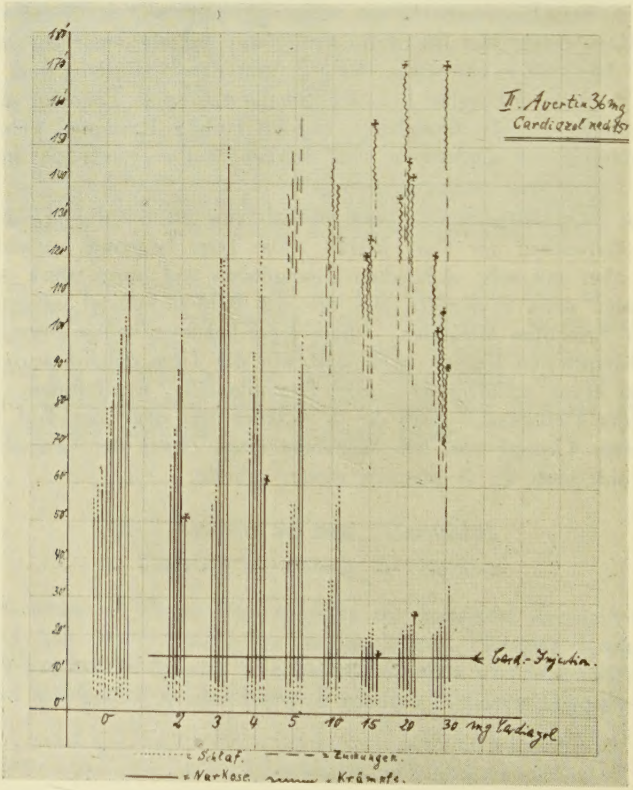
Erst eine Dosis von 15 mg, ebenso von 20 u. 30 mg führten das sofortige Aufwachen der Tiere herbei. Die Tiere begannen sogleich umherzulaufen, aber mit sehr ataktischen Bewegungen und waren stark aufgeregt. Später traten dann Zuckungen auf, die sich bald zu äußerst heftigen tonisch-klonischen Krämpfen steigerten. Viele Tiere bekamen heftige Springkrämpfe. In den krampffreien Pausen benahmen sich die Tiere ziemlich normal, saßen aber meist etwas schläfrig da. Die Krampfanfälle wiederholten sich mit zunehmender Heftigkeit. Nach 3—5 Anfällen trat dann der Tod bei allen Tieren dieser Gruppe ein, mit Ausnahme eines Tieres der Gruppe von 15 mg, das sich nach 2—3 Stunden wieder erholte.

II.

Avertin 36 mg Gardiazol 15' nach Avertin.

Cardiazol Dosis	Narkosedauer Grenzw.	Mittelw.	Verkürz. in %	Zuck. † 1. Krämpfe †† schw. „ †††	Tod	Zahl d. V.-Tiere	Bem.
0	40—100	68'	—	—	—	10	Kontrolle
2	50—90	68'	—	—	1	5	
3	40—135	86'	—	—	—	5	
4	60—110	78'	—	—	1	5	
5	30—85	54'	20	†	—	5	
10	15—45	28'	59	††	—	5	
15	4—8	6'	91	†††	4	5	
20	5—9	7'	90	†††	5	5	
30	6—9(18)	9'	90	†††	5	5	

Der Nullpunkt für die angegebenen Zeiten ist der Zeitpunkt der Cardiazolinjektion.



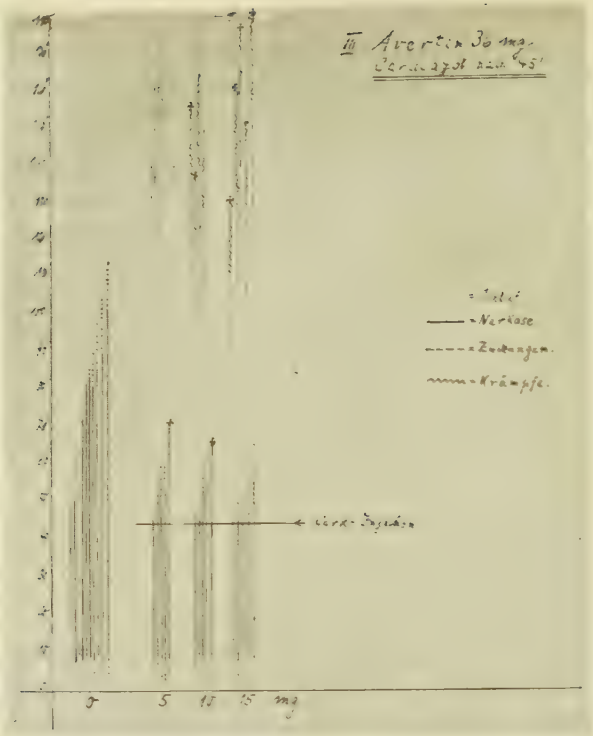
2. Cardiazol gegen Ende der Narkose.

In der zweiten Versuchsreihe verabreichten wir das Cardiazol gegen Ende der Narkose und zwar 45' nach Avertin. Die Avertindosis blieb dieselbe, also 36 mg. Ebenso gelten daher auch dieselben Zahlen bei den Kontrolltieren wie in der ersten Versuchsreihe. Die in den ersten Versuchen sich als unwirksam erwiesenen Dosen von 2, 3 und 4 mg Cardiazol glaubten wir, übergehen zu dürfen und begannen daher mit einer Dosis von 5 mg. Hierbei erzielten wir, wie aus Tabelle und Diagramm III ersichtlich, schon eine sehr erhebliche Reduzierung der Schlafdauer und zwar, gerechnet vom Zeitpunkt der Cardiazolinjektion ab, von 38' auf 11', um rund 71 %. Auch hier sehen wir bei den Tieren etwa eine Stunde nach dem Erwachen Zuckungen, starkes Aufgeregtsein und Zittern. Die Dosen von 10 und 15 mg Cardiazol zeigten eine noch bessere Wirkung. Die Verkürzung der Narkosedauer betrug bei der ersten Dosis rund 74 % und bei der zweiten rund 80 %. Wir sehen hier aber bei den Tieren etwa eine Stunde nach dem Erwachen sehr heftige Krämpfe auftreten, an denen bei 10 mg 3 Tiere und bei 15 mg alle fünf Versuchstiere eingingen.

III.

Avertin 36 mg. Cardiazol 45' nach Avertin.

Card. Dosis	Narkosedauer Grenzw.	Mittelw.	Verkürz. in %	Zuck. † l. Krämpfe †† schw. „ †††	Exitus	Zahl d. V.-Tiere	Bem.
0	10—70	38	—	—	—	10	Kontrolle
5	5—15	11	71	†	1	5	
10	5—15	10	74	†††	3	5	
15	3—10 (20)	8	80	†††	5	5	



3. Avertin 30 mg. Cardiazol 15' nach Avertin.

In dieser Versuchsreihe wird die Cardiazolwirkung auf den Avertinschlaf untersucht. Sämtliche Tiere dieser Gruppen erhielten 30 mg Avertin. Das Cardiazol wurde 15' nach dem Avertin, sowie also die Hauptwirkung des Avertins festzustellen war, verabreicht. Eine spätere Verabreichung war unzweckmäßig, da die Gesamtschlafdauer nur 40—80' betrug.

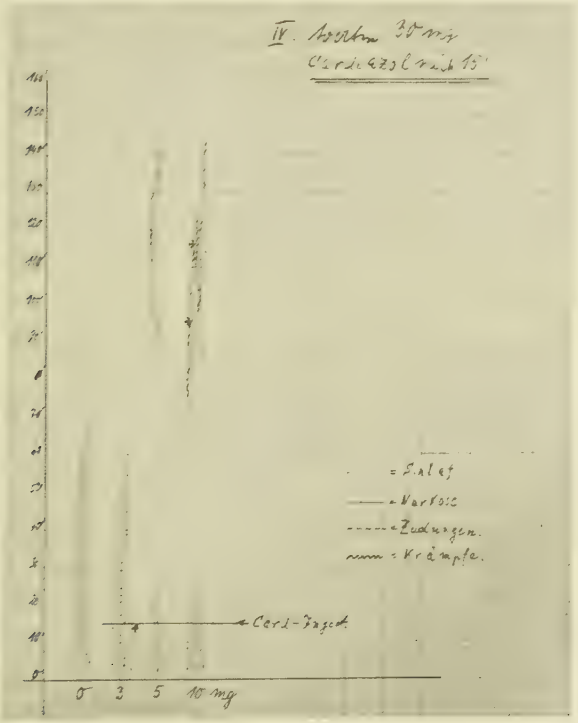
Eine Dosis von 3 mg Cardiazol ließ die Versuchstiere nach einer Schlafdauer von 45—60' aufwachen. Wenn wir die Durchschnittswerte, von der Cardiazolinjektion an berechnet, betrachten, so können wir eine Verkürzung von 47 auf 36', also um etwa 23% feststellen. Nach dem Erwachen zeigten die Tiere ziemlich schnell wieder ihr normales Verhalten. Die Dosen von 5 und 10 mg verkürzten, wie Tabelle und Diagramm IV zeigt, den Schlaf von 47 auf 8'. Wir können dies als eine Durchbrechung des

Avertinschlafes ansehen. Die 5 mg Tiere zeigten etwa eine Stunde nach dem Erwachen Zuckungen, ein Tier bekam tonisch-klonische Krämpfe. Ebenso traten bei 10 mg bei allen Tieren auch etwa eine Stunde später heftige Krämpfe auf, an denen zwei Tiere verendeten.

IV.

Avertin 30 mg. Cardiazol nach 15 Minuten.

Card. Dosis	Schlafdauer Grenzw.	Mittelw.	Verkürz. in %	Zuck. † l. Krämpfe ++ schw. , +++	Exitus	Zahl d. V.-Tiere	Bem.
0	30—65	47	—	—	—	6	Kontr.
3	30—45	36	23	—	1	5	
5	5 —15	8	83	+ (+/+)	—	5	
10	5 —15	8	83	+++	2	5	



C. Avertin 36 mg. Coramin.

1. Gegeben 15 Minuten nach Avertin.

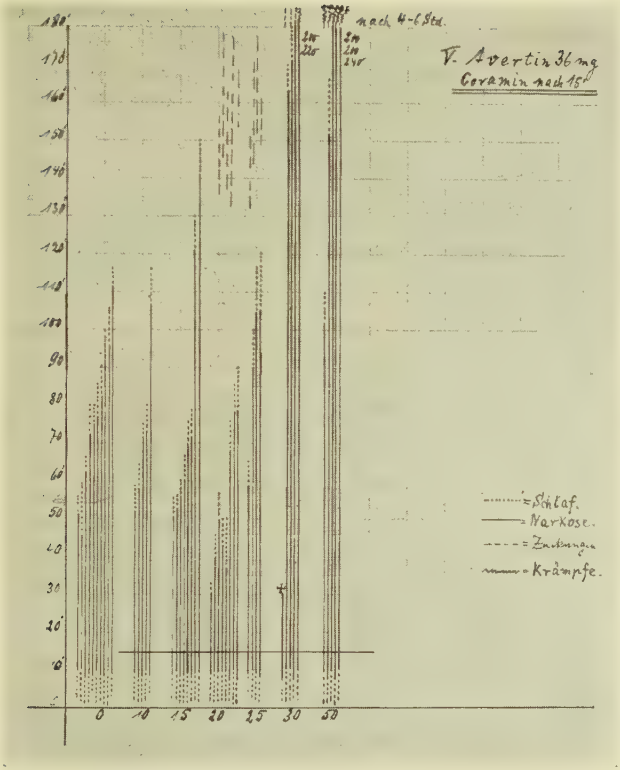
In dieser Versuchsreihe verwandten wir wieder eine Avertindosis von 36 mg und verabreichten das Coramin 15 Minuten nach der Avertingabe subkutan. Die verwendeten Coramindosen bewegten sich zwischen 10 und 50 mg. Die niederen Dosen von 10 und 15 mg Coramin hatten, wie Tabelle und Diagramm V zeigt, überhaupt keine Wirkung. Erst eine Dosis von 20 mg vermochte eine wesentliche Verkürzung der Narkose herbeizuführen und zwar von 68 auf 44', also um etwa 35%. 1½ Stunden nach dem Erwachen beobachteten wir Zittern und Zuckungen bei den Versuchstieren. Mit steigender Dosis trat statt Reduzierung sogar Verlängerung der Schlafdauer bei den Versuchstieren ein. Die 25 mg Tiere wachten nach durchschnittlich 85 Minuten, die mit 30 und 50 mg behandelten erst nach ungefähr 3 Stunden auf.

Bei 25 mg sahen wir nach etwa 1½ Stunden leichte Zuckungen und Zittern, bei 30 mg ebenfalls und auch zum Teil leichte Krämpfe, bei 50 mg sehr heftige Krämpfe auftreten, an denen auch diese Tiere alle nach etwa 4 bis 6 Stunden eingingen. Als Grund für Verlängerung der Narkose bei obengenannten Dosen müssen wir eine lähmende Componente des Coramins ansehen, die sich zu der lähmenden Wirkung des Avertins addiert. Hierin stimmen unsere Versuche mit den Befunden von Tartler[7] überein, der diese lähmende Wirkung des Coramins in hohen Dosen auf den Medinalschlaf feststellen konnte. Auch unsere Versuche ergaben die nur angedeutete, beste Aufweckwirkung bei der Dosierung um ca. 20 mg.

V.

Avertin 36 mg. Coramin 15' nach Avertin

Coramin Dosis	Narkosedauer Grenzw.	Mittelw.	Verkürz. in %	Zuck. † l. Krämpfe †† schw. „ †††	Exitus	Zahl d. V.-Tiere	Bem.
0	40—100	68'	—	—	—	10	Kontr.
10	43—100	63'	—	—	—	5	
15	38—135	69'	—	—	—	8	
20	18—75	44'	35	†	—	9	
25	50—105	85'	—	†	—	4	
30	160—220	180'	—	††	1	5	
50	180	180'	—	†††	5	5	



2. Avertin 36 mg. Coramin 45' nach Avertin.

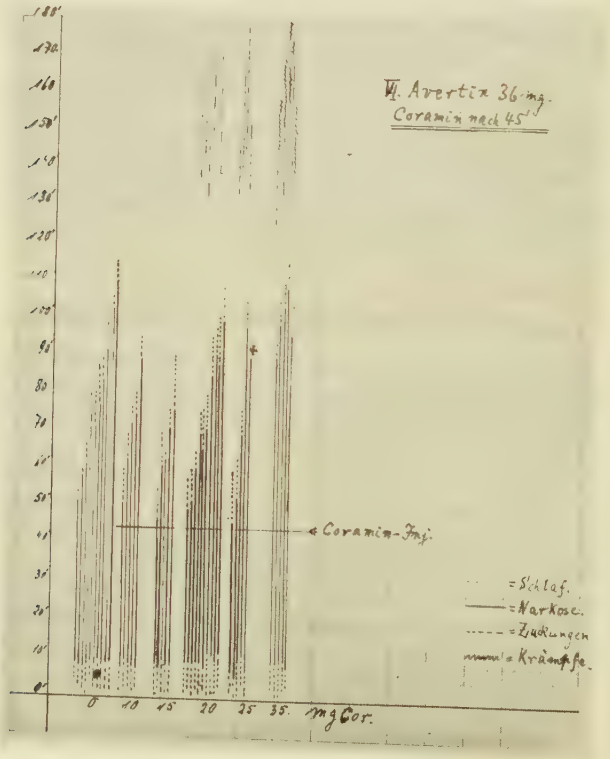
Wir benutzten in dieser Versuchsreihe wieder eine Avertindosis von 36 mg, verabreichten aber das Coramin gegen Ende der normalen Narkosedauer und zwar 45' nach der Avertingabe. Die Dosen von 10, 15, 20 und 25 mg Coramin vermochten alle eine geringe Verkürzung der Narkosedauer herbeizuführen. Die beste Wirkung zeigte eine Dosis von 15 mg, die die Narkose von 38 auf 26 Minuten, also um rund $32^0/_0$ zu reduzieren vermochte, während die Verkürzung bei 10, 20 und 25 mg, wie uns Tabelle und Diagramm VI zeigen, ziemlich unbedeutend war. Am auffälligsten ist uns die sehr schwache Wirkung der Dosis von 20 mg, die in der vorigen Versuchsreihe doch ziemlich gut war. Wir haben daher die Zahl der Versuchstiere in dieser Gruppe von 5 auf 10 vermehrt, um einen Fehler durch die Zufälligkeiten des Tiermaterials zu verkleinern. Das Er-

gebnis war aber bei der zweiten Gruppe genau dasselbe. Wir möchten überhaupt diese geringe Reduzierung der Narkosedauer bei den Dosen von 10, 20 und 25 mg Coramin, besonders wenn wir die Grenzwerte der Schlafdauer betrachten, nicht als günstige Wirkung des Coramins ansehen, da diese Grenzwerte doch fast keinen Unterschied von den normalen Werten zeigen.

VI.

Avertin 36 mg. Coramin 45' nach Avertin

Coramin Dosis	Narkosedauer Grenzw.	Mittelw.	Verkürz. in %	Zuck. † Krämpfe †††	Exitus	Zahl d. V.-Tiere	Bem.
0	10—70	38	–	—	—	10	Kontr.
10	10—50	31	18			5	
15	10—45	26	32	—	—	5	
20	12—65	35	8	†		10	
25	15—60	31	18	†	1	5	
35	55—70	62	-	†††	2	5	



3. Avertin 30 mg. Coramin 15 Minuten nach Avertin.

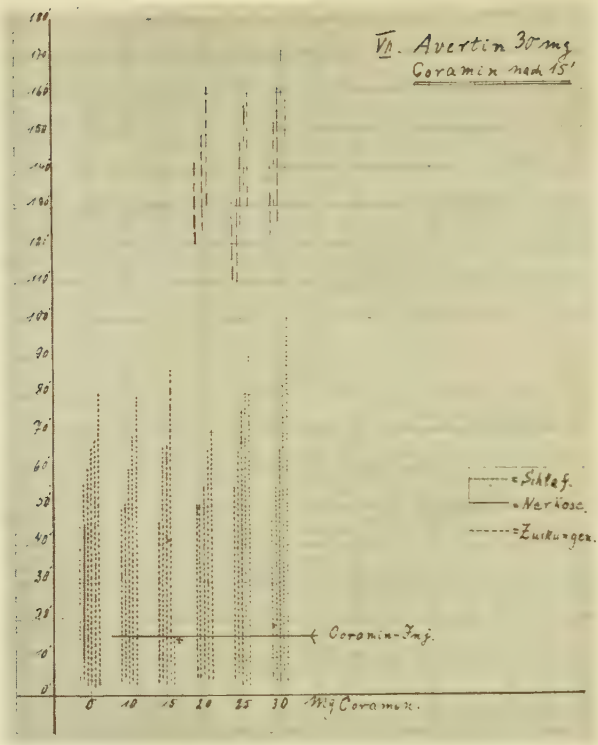
Wenn wir das Ergebnis der Coraminwirkung bei dem 30 mg Avertinschlaf, das uns Tabelle und Diagramm VII veranschaulichen soll, betrachten, so fällt uns die äußerst geringe Wirkung des Coramins auf, ja wir können überhaupt nicht von einer Wirkung sprechen, da die Grenzwerte bei den Kontrollieren mit denen der Coramintiere fast übereinstimmen.

Auch die Reduzierung der Schlafdauer bei der 20 mg Coramindosis von 47 auf 43', also um etwa 9%, ist so unerheblich, daß sie noch im Bereich der Fehlerquellen liegt und als positive Wirkung des Coramins überhaupt nicht angesehen werden kann.

VII.

Avertin 30 mg. Coramin 15' nach Avertin.

Coramin Dosis	Schlafdauer Grenzw.	Mittelw.	Verkürz. in %	Zuck. † Krämpfe †††	Exitus	Zahl d. V.-Tiere	Bem.
0	30—65	47	—	—	—	6	Kontr.
10	33—63	45	—	—	—	5	
15	30—70	50	—	—	1	5	
20	35—55	43	9	†	—	5	
25	40—75	58	—	†	—	5	
30	30—85	55	—	†	—	5	



D. Cardiazol und Coramin in fraktionierten Dosen.

In dieser letzten Versuchsreihe haben wir durch fraktionierte subkutane Verabreichung des Cardiazols und auch des Coramins eine Verkürzung der Avertinnarkose herbeizuführen versucht. Killian [1] hat bei seinen Versuchen, die er allerdings an Kaninchen anstellte, das Coramin auch in fraktionierten Dosen intravenös oder intramuskulös verabreicht und dabei gute Erfolge gesehen. Wenn wir unsere Ergebnisse auf Tabelle und Diagramm VIII betrachten, so sehen wir eine ziemlich gute Wirkung bei den Cardiazoltieren, während bei den Coramintieren fast nur eine lähmende Komponente des Coramins zum Ausdruck kommt.

Auch die niedere Dosis von 5 mg Coramin, in Abständen von 10 Minuten verabreicht, brachte eine Verlängerung der Schlafdauer um das Doppelte. Bei einem Tier, das 6 mal 5 mg Coramin erhalten hatte, sahen

wir etwa 40 Minuten nach dem Erwachen, schon mittelschwere Krämpfe auftreten.

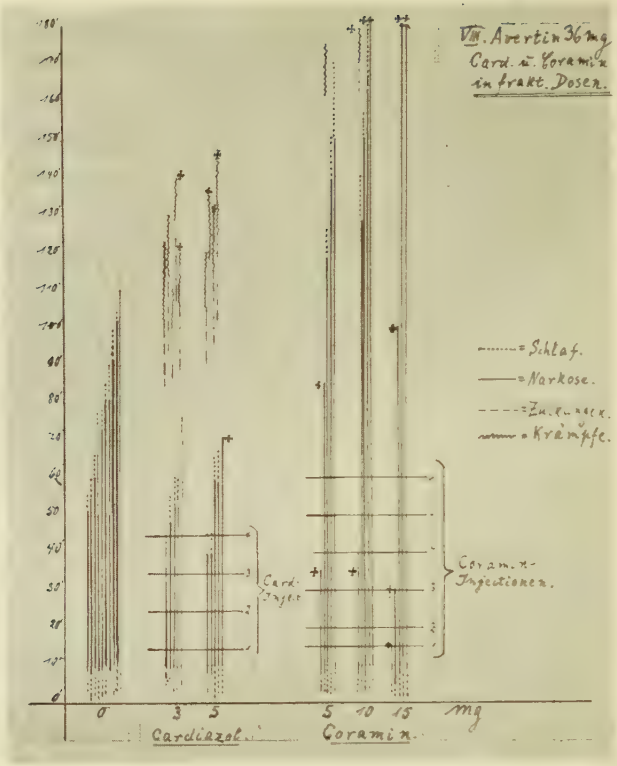
Die Tiere mit 10 und 15 mg gingen alle, soweit sie nicht schon vorher während der Narkose verwendet waren, einige Stunden nach dem Aufwachen, das meist erst nach 2 bis 3 Stunden erfolgte, an äußerst heftigen Krämpfen ein. Wir sehen hier das Bild der einmaligen Coramindosis von 30 mg wiederkehren.

Der Erfolg bei den Cardiazoltieren war ziemlich gut, wie unsere Tabelle zeigt. Die Dosis von 3 mg, viermal in Abständen von 10 Minuten verabreicht, brachte eine Reduzierung der Schlafdauer von durchschnittlich 68 auf 45', also um 34%, die Dosis von 5 mg von 68 auf 39', also um 42%. Bei den 3 mg Tieren traten eine halbe bis eine Stunde nach dem Aufwachen schon ziemlich heftige Krämpfe auf, an denen zwei Tiere verendeten. Ebenso gingen von der Gruppe mit 5 mg drei Tiere nach heftigen Krämpfen ein, also auch hier ist das Bild dasselbe wie bei der einmaligen Cardiazoldosis.

VIII.

Cardiazol und Coramin in fraktionierten Dosen.

Card. Dosis	Injektion nach Avertin	Narkosedauer Grenzw.	Narkosedauer Mittelw.	Verk. in %	Zuck. † l. Krämpfe †† schw. „ †††	Tod	Zahl d. V.-Tiere	Bem.
0	—	40—100	68'	—	—	—	10	Kontr.
3	15,25,35,45	35—60	45	34	††	2	5	
5	15,25,35,45	30—50	39	42	†††	4	5	
Cor. Dosis								
0	15,20,30,40	40—100	68'	—	—	—	10	Kontr.
5	50,60	110,135,165	136	—	†	2	5	
10	15,20,50,60	125—180	180	—	†††	5	5	
15	15,20,50,60	180	180	—	†††	5	5	



Diskussion

Bei der Betrachtung unserer Resultate haben wir zunächst den Vergleich zu ziehen mit den Resultaten von Tartler [9]. Tartler benutzte das Narkoticum Medinal, eine Subltanz, deren Wirkung mit ziemlich flachem Gipfel sich über lange Zeit erstreckt. Im Gegensatz dazu verläuft die Avertinwirkungskurve mit steilem Gipfel rasch nach abwärts. Die erreichten Tiefen der Narkose sind dabei größer, wenn auch nur für kürzere Zeit. Prinzipiell finden sich die Resultate von Tartler bei unseren Resultaten wieder.

Cardiazol vermag die tiefste Narkose in entsprechend höherer Dosierung zu durchbrechen (Kurve II). Entsprechend höherer Dosierung nimmt die Wirkung dauernd zu. Hier finden wir aber den Unterschied, daß die Avertinwirkung rasch abklingt und die ungedämpfte Cardiazolwirkung zuläßt. Die Tiere bekommen dann verspätet Krämpfe, die zu ihrem Tode führen.

Wenn man die therapeutische Breite unter diesen Bedingungen betrachtet, dann zeigt es sich, daß es bei 36 mg Avertin keine Dosierung des Cardiazols gibt, die nicht zum mindesten später zu Zuckungen (also angedeuteten Krämpfen) führt. Die letale Dosis von Kardiazol wird durch die Avertinvorbehandlung nur um etwa das Doppelte erhöht, während Mehl [4] bei dem lange aber nicht so tief wirkenden Medinal diese Steigerung auf das 5fache erhielt. Bei der niederen Dosis (30 mg) ist die Abnahme der Toxixität des Cardiazols kaum vermindert. Die aufweckende Wirkung verhält sich auch hier ähnlich den Befunden bei höherer Dosierung, beginnt aber schon früher. (Kurve IV). Auch bei Coramin können wir entsprechend modifiziert die Resultate von Tartler [5] wieder finden. An sich ist die aufweckende Wirkung von Coramin gering. Bei der hohen Dosierung von Avertin finden wir an derselben Stelle der Dosierung, etwa bei 20 mg Coramin (bei Tartler zwischen 20 und 25 mg) die optimale aufweckende Wirkung, die aber auch schwach ist und ebenso wie beim Cardiazol nach Abklingen der Avertinwirkung zu Zuckungen führt. Hier (Kurve V) findet sich auch die von Tartler erschlossene lähmende Wirkung des Coramins bei den höheren Dosen ausgeprägt. Sie zeigt sich hier in einer deutlichen Verlängerung des Schlafes. Zuckungen bezw. Krämpfe treten auch nach etwa 4—6 Stunden ein. Auch bei der Spätapplikation des Coramins findet man keine bessere Wirkung. Das Optimum bei 15—20 mg ist auch weniger ausgeprägt. Merkwürdigerweise fehlt hier bei den hohen Dosen die Verlängerung des Schlafes. Eine Erklärung vermögen wir mit der einfachen Superposition, lähmende-erregende Komponente, nicht zu geben, ohne Hilfshypothesen anzuführen, ein Unternehmen, das ohne Versuche müßig wäre. Ebenso unerklärlich sind die vollkommen negativen Befunde bei der kleineren Avertindosierung von 30 mg.

Durch fraktionierte Gabe beider Snbstanzen (Kurve VIII) wollten wir die Versuchsanordnung von Killian [1] kopieren. Die Versuche führten zu demselben Resultat wie bei der einmaligen Dosierung. Hier zeigte sich auch wieder die Schlafverlängerung bei Coramin. Obwohl die Versuche von Killian nicht klar genug sind, um ein eindeutiges Urteil zu geben, wollen wir die immerhin vorhandene Discrepans auf die andere Tierart (bei Killian Kaninchen) und die andere Applikation (bei Killian intravenös) beziehen. Das wäre möglich, wenn man daran denkt, daß Cardiazol aus dem subkutanen Gewebe sehr rasch, Coramin aber langsamer resorbiert wird. Vorläufig müssen wir diese Discrepans einfach bestehen lassen.

Hinweisen möchten wir noch auf die langsame Entgiftung sowohl von Coramin als auch von Cardiazol. In therapeutischen Gaben klingt die registrierbare Wirkung schon in Minuten ab. Die Cardiazolgabe von 3 mg ist die Krampfdosis an der Normalratte. Wenn man Kurve IV betrachtet, sieht man, daß eine Gabe von 5 mg noch nach einer Stunde Krämpfe erzeugen kann. Bei Zugrundelegen einer einfachen Konzentrations-

wirkung müßte man annehmen, daß in dieser Zeit noch nicht die Hälfte entgiftet ist.

Zusammenfassung

Cardiazol vermag in höheren Dosen eine Durchbrechung der Avertinnarkose bezw. des Avertinschlafes herbeizuführen. Mittlere Dosen bewirken eine erhebliche Reduzierung der Dauer der Narkose bezw. des Schlafes. Coramin dagegen ist nicht imstande, bei subkutaner Applikation die Avertinnarkose zu durchbrechen. Auch die Verkürzung der Narkose- bezw. Schlafdauer ist verhältnismäßig gering. Bei beiden Substanzen treten mit der therapeutischen Gabe schon Zuckungen nach dem Aufhören der Avertinwirkung ein.

Literatur

1. Killian, H.: Klin. Wochenschr. X. Jahrg. Nr. 31 Seite 1446—1452 (1931)
2. Killian, H. und Uhlmann: Arch. für Exp. Pathologie u. Pharmakol. Bd. 163 Seite 122 (1932)
3. Lendle, L. und Thunger, H.: Klin. Woch. IX. Jahrg. Nr. 28 Seite 1293 (1930)
4. Mehl, W.: Arch. für exp. Path. u. Pharmakologie Bd. 151 Heft 1 und 2 (1930)
5. Tartler, O. P.: Arch. für exp. Path. u. Pharmakologie Bd. 143, Heft 1 u. 2 (1929)

Lebenslauf

Ich, Karl J ä g e r, wurde am 7. Dezember 1905 zu Grävenwiesbach (Taunus) geboren. Vom 6. bis 10. Lebensjahre besuchte ich die Volksschule in Grävenwiesbach und bezog dann das Gymnasium in Weilburg (Lahn). Hier legte ich am 18. März 1926 die Reifeprüfung ab. Vom S. S. 1926 an studierte ich Veterinärmedizin an der Hessischen Ludwigs-Universität zu Gießen, wo ich nach dem IV. Semester die naturwissenschaftliche Prüfung bestand. Nach weiteren fünf Semestern an der Universität Gießen bestand ich dort am 12. Februar 1931 das Staatsexamen. Nach der Approbation bin ich in meinem Beruf als Tierarzt tätig gewesen.